심장수술 시 저체온 체외순환이 BIS와 Propofol 요구량에 미치는 효과

부산대학교 의과대학 마취과학교실

권재영 · 이현정 · 김철홍 · 김해규 · 백승완 · 김인세

= Abstract =

Effects of Hypothermic Cardiopulmonary Bypass on Bispectral Analysis

Jae Young Kwon, M.D., Hyun Jung Lee, M.D., Chul Hong Kim, M.D.
Hae Kyu Kim, M.D., Seong Wan Baik, M.D., and Inn Se Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Pusan National University Medical College, Busan, Korea

Background: Patient awareness is a particular problem in cardiac anesthesia with cardiopulmonary bypass (CPB). Transformed electroencephalogram monitors, such as the Bispectral index (BIS) monitor, has been advocated as a tool that may reduce the incidence of unexpected intraoperative recall. The authors studied the effects of hypothermia during CPB on the BIS score and the BIS can be a useful monitor to measure anesthetic depth and requirement during hypothermic CPB.

Methods: Eighteen consenting volunteers scheduled for an elective cardiac surgery were studied. Volunteers were randomly allocated to one of two groups. All patients were given propofol by a target controlled infusion system, Diprifusor, with fentanyl (0.6 ug/kg/min). In group A, before and during CPB propofol was infused at a predetermined target plasma concentration (2.0 ug/ml), the BIS score and temperature were monitored. In group B, before and during CPB, to maintain the BIS score at 30-40 units, changing propofol plasma concentrations and temperature were monitored. Then we asked patients about intraoperative awareness.

Results: In group A, compared with before the start of CPB, the BIS score was decreased by the temperature ($P < 0.05$) during CPB (5 min, 10 min, 20 min, 30 min after the start of CPB) and after the stop of CPB. In group B, compared with before the start of CPB, the required propofol plasma concentration was decreased by the temperature during CPB ($P < 0.05$). In addition, no one experienced awareness during surgery.

Conclusions: The BIS score was decreased by a decline in temperature during the hypothermic CPB, and bispectral analysis can be a relative indicator of anesthetic requirement and the hypnotic state under this conception. (Korean J Anesthesiol 2002; 42: 336~343)

Key Words: Bispectral index; cardiopulmonary bypass; hypothermia; propofol.

논문접수일 : 2002년 1월 16일

책임저자 : 권재영, 부산광역시 서구 아미동 1-10, 부산대학병원 마취과, 우편번호: 602-739

Tel: 051-240-7391, 7399, Fax: 051-242-7466

석사학위 논문임.

서 론

전신마취 중 각성은 0.2에서 2% 정도의 다양한 빈도로 보고되고 있으며,¹⁾ 마약성 진통제를 주마취제로 사용하는 심폐우회술을 이용한 심장수술시 마취 중 발생하는 각성은 특히 문제가 되고 있다.²⁾

Bispectral index (BIS) 감시장치(A-2000, Aspect Medical Systems, USA)는 1994년 Sigl 등이³⁾ 마취심도의 객관적인 평가를 위해 사용될 수 있다고 소개한 이래 BIS를 이용한 여러 연구들이 보고되고 있고, 그 결과 BIS가 의식소실, 기억소실, 외과적 자극에 대한 움직임 등을 예측할 수 있다 하였다. 또한 BIS의 이러한 효과에 대해 여러 마취제들을 사용한 예가 보고되고 있다.⁴⁾

그러나 저체온 심폐회로술을 사용하는 심장수술의 경우 저체온의 BIS에 대한 영향은 연구자에 따라 다르게 보고되고 있어 이의 유용성에 대하여는 여전히 의문시 되고 있다.^{2,5)} 또한, 저체온 심폐회로술은 혈액희석, 막형산화기, 체외순환회로로의 약물결합, 혈장 단백질과의 유리약물과 결합약물간의 비율의 변화, 저체온으로 인한 마취제 요구량의 감소 등으로 인해 마취제의 약력학 및 약동학에 다양한 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 특히 propofol의 실제 혈중 농도와 저체온 심폐회로술의 상관관계에 대하여는 아직도 논란의 여지가 있다.

이에 저자들은 심폐회로술 중 저체온에 따라 변화되는 BIS 값의 변화와 이와 더불어 저체온에 따라 변화되는 propofol의 요구량의 변화에 대하여 연구하였다.

대상 및 방법

미국마취과학회 신체등급 분류 3, 4군에 속하는 선천성 심장질환 또는 심장판막질환이 있는 환자들 중 선택적 심장수술이 예정된 18명의 성인들을 대상으로 하였으며, 술전에 BIS 감시장치의 유용성과 연구 목적을 개략적으로 설명하고 환자들에게 동의를 구하였다. 과거력상 신경 또는 정신 질환이 있는 환자, 알코올이나 약물중독의 경험이 있는 환자, 진정제, 항우울제 및 항경련제를 복용하고 있는 환자 등 뇌파에 영향을 미칠 수 있는 소인이 있는 환자는 대

상에서 제외시켰다. 환자들은 술전에 무작위로 각각 9명씩 A군과 B군으로 나누었다.

모든 환자들을 8시간 이상 금식 후 마취전투약으로 수술 30분 전에 morphine 0.1 mg/kg를 근주 후 수술실로 옮겼다. 자동혈압기와 맥박산소계측기, 심전도 등의 감시를 하고, 요골동맥에 20 gauge 도관을 삽입하여 이를 통해 지속적으로 혈압을 측정하였다. 정확한 BIS값을 얻기 위하여 알코올 스폰지로 환자의 피부를 닦아 지방등의 불순물을 제거하고 BIS 감시장치용으로 제품화되어 있는 전극(BIS sensor #186-0100, Aspect Medical Systems, USA)을 부착하였다. 전극은 부착점이 세 개인데 두 개의 전극을 각각 이마 중앙과 바로 옆에 붙이고, 세번째 전극은 이마의 측면에 부착하였다. 두 개의 전극은 전두엽의 뇌파 및 근전도를 측정하고 세 번째 전극은 접지의 역할을 하도록 하였다.

마취유도는 fentanyl 3 μ g/kg를 정주 후, 목표 농도 조절 주입(target-controlled infusion, TCI)을 위해 상품화된 기구 Diprifusor[®] (Master TCI, Fresenius Vial S.A. France)를 이용하여 propofol을 지속적으로 주사하였다. 마취유도시 propofol의 TCI농도는 4 μ g/ml로 하였다. 환자의 의식이 소실되는 것을 구두명령에 대한 반응과 안검반사의 소실을 통해서 확인한 후 BIS점수와 체온, 혈압, 심박수, propofol 혈장농도를 측정하고 vecuronium 0.15 mg/kg으로 근육이완을 유도하고 기관내 삽관을 시행하였다. 마취유도는 fentanyl을 0.2 μ g/kg/min의 속도로 정주하면서 propofol 주입량은 Diprifusor[®]를 통해 BIS점수가 40 $\pm$ 5가 되도록 혈장농도를 조절하였다.

심폐회로술은 중등도 저체온하(26-31°C)에서 사용하였으며, 체외순환 관류 속도는 2.0-2.4 L/min/m²으로 유지하고 체외순환중 평균 동맥압은 50-80 mmHg 정도로 유지하였다.

A군의 환자들은 체외순환 전에 BIS점수가 40 $\pm$ 5가 되는 propofol 혈장농도를 정하여 이를 계속 유지한 뒤 체온의 변화에 따른 BIS점수의 변화양상을 살펴보았다. B군의 환자들은 BIS점수를 40 $\pm$ 5 사이로 일정하게 유지시킨 뒤 체온의 변화에 따라 요구되는 propofol 혈장농도의 변화를 살펴보았다.

마취유도전(base), 마취유도시(induction), 기관내 삽관후(intubation), 피부절개후(skin incision), 흉골절개시(sternotomy), 대동맥관 삽관시(aortic cannulation), 심

폐회로술(cardiopulmonary bypass)시작, 5, 10, 20 및 30분 후, 재가온(rewarming)시작, 5분과 10분 후, 심폐회로술 종료, 5, 10, 20 및 30분 후 등의 단계에서 BIS점수와 suppression ratio (SR), 비인두강 체온(nasopharyngeal temperature), TCI상의 propofol 혈장농도등을 측정하였다.

통계는 statview 5.0 program (SAS institute, USA)을 이용하여 처리하였으며 통계방법은 환자의 특성은 unpaired t-test를, 각 기간의 BIS 및 propofol 농도는 paired t-test를 사용하였고 체온과 BIS 및 propofol 혈장농도의 상관관계는 bivariate analysis를 사용하였으며 95% 신뢰구간($P < 0.05$)을 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

환자들의 특성

대상 환자 A 및 B군 각각 9명에서 연령, 남녀의 비, 체중, 키 및 체표면적을 비교하였을 때는 유의한 차이가 없었고, 수술방법 및 수술시간의 비교에서도 각 군간의 의미있는 차이는 보이지 않았다(Table 1).

Table 1. Demographic Data

	Group A (n=9)	Group B (n=9)
Age (yr)	39.1 ± 18.0	49.1 ± 11.7
Sex (M/F)	6/3	4/5
Weight (kg)	60.0 ± 10.8	63.6 ± 8.8
Height (cm)	164.9 ± 11.9	164.6 ± 7.6
BSA (m ²)	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.2
Operation		
Valvular surgery	7	8
Congenital heart disease	2	1
CPB time	96.9 ± 61.1	120 ± 30.1

*BSA: body surface area, CPB: cardiopulmonary bypass. Group A: Before and during CPB, propofol was infused at a predetermined target plasma concentration (2.0 ug/ml) and the BIS score and temperature were monitored, Group B: Before and during CPB, to maintain the BIS score at 30-40 units, changing propofol plasma concentrations were monitored.

Fig. 1. This figure shows the changes of BIS score, suppression ratio (SR), and nasopharyngeal temperature (NT) during the operation. During cardiopulmonary bypass (CPB), propofol concentration on TCI was maintained at the level of aortic cannulation. BIS scores were decreased according to hypothermia, whereas suppression ratio was increased. * $P < 0.05$ compared to aortic cannulation.

저체온이 BIS점수에 미치는 영향

A군 환자들에서 체외순환전 대동맥에 cannula를 거치할 때의 체온은 $35.3 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$ 였고 이때의 TCI 상의 propofol 혈장농도는 $2.0 \pm 0.3\mu\text{g/ml}$, BIS점수는 41.0 ± 7.8 , SR은 1.0 ± 2.8 였다. 저체온 체외순환 중 체온이 감소함에 따라 BIS점수는 감소하여 체외순환 시작 20분에 체온은 $29.6 \pm 2.8^{\circ}\text{C}$ 였으며, BIS점수는 23.3 ± 12.7 로 대동맥 cannula 삽입시에 비해 유의하게 감소하였고($P < 0.05$), SR값은 34.8 ± 40.2 로 유의하게 증가하였다($P < 0.05$, Fig. 1).

체외순환을 실시하여 체온을 감소시킬 때의 체온과 BIS의 상관관계는 bivariate analysis로 나타내었다($R^2 = 0.477$, Fig. 2A). 체온을 가온시킬 때는 감소시킬 때에 비해 체온과 BIS의 상관관계가 감소시킬 때에 비해 낮았다($R^2 = 0.254$, Fig. 2B). 체온 32°C 를 기준으로 체온이 32°C 이상에서 가온할 때와 비교시 냉각시와 재가온시 분포의 차이는 있으나, 32°C 이상에서는 체온에 의해 BIS점수가 전혀 영향을 받지 않는 것으로 보이고, 32°C 이하에서는 그 측정치가 분산되어있으나 체온에 의해 BIS가 감소하는 기울기를 보였다(Fig. 3A, 3B, Fig. 4A, 4B).

Fig. 2. (A) The relationship of nasopharyngeal temperature (NT) and BIS scores during cooling. The propofol plasma concentration on TCI was maintained. $R^2 = 0.477$. (B) The relationship of nasopharyngeal temperature (NT) and BIS scores during rewarming. The propofol plasma concentration on TCI was maintained. $R^2 = 0.254$.

Fig. 3. (A) The relationship of nasopharyngeal temperature (NT) above 32°C and BIS scores during cooling. The propofol plasma concentration on TCI was maintained. $R^2 = 0.029$. (B) The relationship of nasopharyngeal temperature (NT) below 32°C and BIS scores during cooling. The propofol plasma concentration on TCI was maintained. $R^2 = 0.135$.

Fig. 4. (A) The relationship of nasopharyngeal temperature (NT) above 32°C and BIS scores during rewarming. The propofol plasma concentration on TCI was maintained. $R^2 = 0.042$. (B) The relationship of nasopharyngeal temperature (NT) below 32°C and BIS scores during rewarming. The propofol plasma concentration on TCI was maintained. $R^2 = 0.393$.

Fig. 5. This figure shows the changes of propofol concentration and nasopharyngeal temperature (NT) during the operation. During cardiopuomonyary bypass (CPB), propofol concentraions were decreased according to hypothermia. * $P < 0.05$ compared to aortic cannulation.

저체온시 propofol의 요구량의 변화

B군의 환자들을 대상으로 마취유도 후 BIS점수를 40 ± 5 사이로 조절하면서 체온에 따라 변화되는 TCI상의 propofol 혈장농도를 측정하여 요구량의 변화를 측정하였다. 체온이 감소함에 따라 TCI 상

의 propofol 요구량은 점점 감소하는 양상을 보였다. B군 환자들에서 체외순환전 대동맥에 cannula를 거치할 때의 체온은 $35.5 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 였고 이때의 TCI 상의 propofol 혈장농도는 $2.5 \pm 0.8\mu\text{g/ml}$, SR은 0.5 ± 1.6 였다. 저체온 체외순환 중 체온이 감소함에 따라 propofol 요구량은 감소하여 체외순환 시작 20분

Fig. 6. (A) Scatter diagram shows the relationship of nasopharyngeal temperature (NT) and propofol plasma concentration on TCI during rewarming. The BIS score was maintained. $R^2 = 0.477$. (B) Scatter diagram shows the relationship of nasopharyngeal temperature (NT) and propofol plasma concentration on TCI during cooling. The BIS score was maintained. $R^2 = 0.477$.

에 체온은 28.4 ± 1.6 였으며, propofol 농도는 1.6 ± 0.5 로 대동맥 cannula 삽입시에 비해 유의하게 감소하였고($P < 0.05$) SR값은 38.1 ± 30.1 로 유의하게 증가하였다($P < 0.05$, Fig. 5).

이를 냉각시와 가온시로 각각 나타낸 Fig. 6A ($R^2 = 0.262$)와 Fig. 6B ($R^2 = 0.024$)에서 환자를 냉각시킬 때가 가온시킬 때에 비해 체온에 따라 propofol 농도의 변화가 더 유의하게 관찰되었다.

고 찰

전신마취시 마취의 심도를 측정하는 것은 마취가 시작된 이래로 마취과 의사에 의해 여러 가지 방법이 고안되어 시도되었으나 아직까지 만족할만한 방법은 없다. 마취의 깊이를 평가하는 첫 번째 시도는 Snow와 Guedel에 의해 기술된 것처럼 임상징후를 이용하였다.⁷⁾ 새로운 약물들의 사용이 시도되고 마취 상태를 유지하기 위하여 여러 약물을 복합적으로 사용하는 경우에는 이러한 임상징후들이 더 이상 마취의 깊이를 측정하는데 신빙성 있는 자료가 되지 못한다.⁸⁾ 이후 여러 신경생리학적인 감시장치 즉, auditory evoked potentials (AEP), middle latency auditory evoked potential (MLAEP), BIS, spectral edge frequency (SEF), median frequency (MF) 등이 마취의 심도를 측정하고 마취 중 각성을 예견하기 위한 감시

장치로 시도되어졌다.²⁾ 이 중 BIS는 시간, 주파수, bispectral domain으로부터 얻어진 자료를 종합하여 하나의 숫자로 표현하여 최면, 각성, 의식소실, 기억과 잘 연관되는 것으로 되어 있다.⁹⁾

그리하여 BIS를 최면의 정도, 진정, 의식소실의 정도를 아는 예측기구로써 사용할 뿐 아니라, BIS를 사용하여 마취제의 사용량을 줄이고, 빠른 각성과 발판을 할 수 있어 수술실과 회복실에서 그 유용성이 증가되고 있다.⁵⁾

특히, 심폐우회술을 시행하는 심장수술에서는 주마취제로 opioid를 사용하므로 상대적으로 각성의 빈도가 높고, 그로 인해 환자는 수술중 정신적, 육체적 고통을 받아 의료소송의 원인이 될 수 있다. 따라서 마취시 BIS등으로 마취깊이를 감시하여 술중 각성을 예방하는 것이 환자 관리시 매우 중요하다. BIS와 체온과의 상관관계는 분명하게 보고된 바가 없어, 저체온 심폐회로술을 시행하는 심장 수술시 BIS의 유용성에 대해서는 논쟁의 여지가 있다.^{2,11)}

Doi 등²⁾은 저체온 심폐우회술을 시행하는 경우 체온이 감소할수록 BIS점수는 감소하나, 그 분포가 넓어 예측이 어렵다고 하였고, Mathew 등은⁵⁾ 체온이 1°C 감소함에 따라 BIS점수가 1.12씩 감소한다고 보고하였다. 본 연구에서도 A군의 환자들의 수술시 얻어진 측정치들을 도식화 한 그림(Fig. 1)에서 같은 propofol 농도 하에서 대동맥 cannula설치시 체온이

35.3 $\pm$ 0.9°C에서 심폐우회술 후 20분에 29.6 $\pm$ 2.8°C로 감소함에 따라 BIS점수는 41.0 $\pm$ 7.8에서 23.3 $\pm$ 12.7로 유의하게 감소하는 양상을 보였으나 ($P < 0.05$), 체온이 1°C 감소함에 따라 BIS점수는 약 5.7씩 감소하여 Mathew 등의⁵⁾ 결과와는 차이를 보였다. BIS와 체온의 상관관계를 자세히 알아보기 위해 냉각시와 재가온시로 나누어 나타낸 그림, 즉, Fig. 2A와 Fig. 2B에서 재가온시가 냉각시에 비해 좀 더 분포가 밀집되어 있음을 볼 수 있었고, 또한 냉각시와 재가온시 모두에서 Fig. 3A, 3B, 4A, 4B에서 보이듯 32°C를 전후하여 BIS 점수의 측정치 분포에 큰 차이를 나타내었다. 결과에서 보이듯 32°C 이상의 저체온에서는 BIS점수의 평균값이 체온의 감소에 따른 변화비가 적고, 32°C 이하의 저체온에서는 BIS 점수의 평균값이 체온의 감소에 따라 변화비가 더 크게 나타나는 양상을 보이나, 그 분포가 넓어서 유의성을 언급하기는 힘들었다. 그리고 일정한 propofol 농도 하에서 체온에 따른 BIS점수의 변화는 Doi와²⁾ Hammaren이¹⁶⁾ 보고한 저체온 심폐회로술에 따른 AEP의 변화와 유사하여, 체온의 변화를 생각한다면 BIS를 비교적 마취제의 조절에 유용하게 사용할 수 있을 것이다. 하지만, 32°C 이하의 체온에서 BIS점수의 분포가 넓어지고 더불어 EEG의 suppression ratio가 유의하게 증가하는 양상을 보여 EEG가 억제될 때는 BIS점수의 계산에 착오가 생김을 배제할 수는 없을 것으로 사료된다.

흡입마취제는 체온이 감소할수록(1°C당 5% 감소) 마취제의 역가가 일직선으로 증가한다고 잘 알려져 있으나,¹⁵⁾ 정맥마취제 및 propofol 역가에 대하여는 잘 연구되어 있지 않다. 이에 Hammaren 등은¹⁶⁾ 저체온 심폐회로술시 propofol 총 혈장농도는 감소하는 반면, 유리된 propofol의 비가 증가하여 결과적으로 비결합 형태의 propofol의 농도는 변화가 없다고 보고하였다. 이 연구에서 주 마취제로 사용된 propofol은 BIS점수를 용량 반응 형태로 상당히 감소시키므로, propofol의 혈중농도의 변화, 특히 단백 비결합 비율에 변화가 야기된다면, 결과에 더욱 영향을 미칠 것이다.¹²⁾ 저자들은 BIS 점수에 영향을 미칠 수 있는 다른 인자들을 배제하기 위해 단백 비결합 비율에 영향을 미칠 수 있는 heparin을 사용한 후인 대동맥 cannula를 삽입한 시점과 심폐우회술 시행 후의 시점을 비교하였고, propofol의 주입은 Diprifusor TCI

system을 이용하여 실제 혈중 농도와 가능하면 비슷한 범위에서 조절하였다.¹³⁾ Fentanyl은 TCI를 사용하지 않고 0.6 μ g/kg/min의 속도로 주입하였다. 하지만 fentanyl은 뇌파나 BIS에 미치는 영향이 미미하므로 본 연구에 큰 오차 요인으로 작용하지는 않았을 것으로 생각된다.¹⁴⁾ B군 환자들에 대한 연구에서 propofol의 실제 혈중농도는 측정치 않아 그 한계는 있으나, BIS점수를 유지하기 위해 변화된 propofol의 요구량의 변화가 환자의 체온과 밀접한 연관성을 가지고 감소되는 것을 볼 수 있었다($P < 0.05$). 이는 저체온에 의한 뇌혈류, 뇌대사율의 감소에 기인하는 것으로 생각된다. 하지만, 재가온시에는 체온의 상승과 propofol 요구량의 증가가 그 연관성을 적게 나타내어, 재가온시에는 체온 이외에 다른 요소들에 의해 propofol의 혈중농도, 요구량의 변화가 있음을 예상할 수 있었다. 그리고 B군의 대상환자들 가운데 수술 중 각성을 일으킨 사람은 없었다. 하지만 이에 대하여는 다른 정맥마취제들에 대하여도 연구되어야 할 것이다.

그러므로, 본 연구에서 A군 연구와 B군 연구에서 중등도 저체온 심폐회로술을 이용하는 심장 수술에서 BIS는 체온에 따라 감소하는 양상을 보이고, 마취제 특히 propofol의 농도를 조절함에 있어 BIS 감시기기를 사용한다면 비교적 유용한 지침이 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Schneider G, Sebel PS: Monitoring depth of anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1997; 4(suppl 15): 21-8.
2. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN: Effects of cardiopulmonary bypass and hypothermia on electroencephalographic variables. *Anaesthesia* 1997; 52: 1048-55.
3. Sigl JC, Chamoun NC: An introduction to bispectral analysis for the EEG. *J Clin Monit* 1994; 10: 392-404.
4. Susan B, Michael EM, Roy FC: Neurologic monitoring. *Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia. Churchill Livingstone. 2000, pp 1328.
5. Mathew JP, Weatherwax KJ, East CJ, White WD, Reves JG: Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: the effect of hypothermia on the hypnotic state. *J Clin Anesth* 2001; 13: 301-5.
6. Hirschi M, Meistelman C, Longrois D: Effects of

- normothermic cardiopulmonary bypass on bispectral index. *Eur J Anaesth* 2000; 17: 499-505.
7. 대한 마취과학회 교과서 편집위원회: 마취과학. 제 3판. 서울, 여문각. 1996, pp 113.
 8. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P, et al: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-47.
 9. Rampil IJ: Primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002.
 10. Phillips AA, McLean RF, Devitt JH, Harrington EM: Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1993; 40: 922-6.
 11. Driessen JJ, Harbers JB, van Egmond J, Booij LH: Evaluation of the electroencephalographic bispectral index during fentanyl-midazolam anaesthesia for cardiac surgery. Does it predict haemodynamic responses during endotracheal intubation and sternotomy? *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 622-7.
 12. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A: Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg* 1995; 80: 1007-14.
 13. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS: Evaluation of the predictive performance of a "Diprifusor" TCI system. *Anaesthesia* 1998; 53(Suppl 1): 61-7.
 14. Schwender D, Rimkus T, Haessler R, Klasing S, Poppel E, Peter K, et al: Effects of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1993; 71: 622-8.
 15. Vitez TS, White PF, Eger EI 2nd: Effects of hypothermia on halothane MAC and isoflurane MAC in the rat. *Anesthesiology* 1974; 41: 80-1.
 16. Hammaren E, Yli-Hankala A, Rosenberg PH, Hynynen M: Cardiopulmonary bypass-induced changes in plasma concentrations and in auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1996; 77: 360-4.
-